

# Effects of central and peripheral urocortin on fed and fasted gastroduodenal motor activity in conscious rats

著者	木原 直貴
発行年	2002-03-25
その他の言語のタイトル	意識下ラット上部消化管運動に与える中枢性及び末梢性ウロコルチンの作用 イシキカ ラット ジョウブ ショウカカン ウンドウ ニ アタエル チュウスウセイ オヨビ マッシュウセイ イ ウロコルチン ノ サヨウ
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10422/2782">http://hdl.handle.net/10422/2782</a>

氏 名 (本籍)	木 原 直 貴 (奈良県)
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	博士第399号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成14年3月25日
学位論文題目	Effects of central and peripheral urocortin on fed and fasted gastroduodenal motor activity in conscious rats (意識下ラット上部消化管運動に与える中枢性及び末梢性ウロコルチンの 作用)

審査委員	主査 教授	大 川 匡 子
	副査 教授	工 藤 基
	副査 教授	竹 内 義 博

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【目 的】

腹部手術後のイレウスや、ストレスで引き起こされる過敏性腸症候群における腸管運動は、ストレスホルモンとして知られるCorticotropin releasing factor (CRF) を中枢性に投与した時の運動に類似することが知られている。これらの腸管運動異常は、CRFアンタゴニストの投与でブロックされることより、原因物質としてCRFが考えられてきた。ウロコルチン (urocortin) は、ほ乳類で新たに発見されたCRFファミリーのペプチドであり、CRFの2-3倍の強い生理作用を有することが知られている。本研究では、この新しいペプチドであるウロコルチンを中枢性及び末梢性に投与した際の意識下ラット胃十二指腸運動に与える影響について調べた。

### 【方 法】

麻酔下でラットの胃及び十二指腸に内圧測定用のカテーテルを挿入し、一方薬物の中枢投与のために脳室内にカニューレを留置、また、末梢投与のために静脈内にカテーテルを留置した。1週間の回復期間をおいた後、意識下ラットの実験系で内圧法にて腸管運動を測定した。胃十二指腸運動は、空腹時に特徴的な運動パターンと餌を食べた直後に出現する食後期パターンが明瞭に区別できた。空腹期、食後期にそれぞれウロコルチン、 $\alpha$ -Helical CRF (CRF antagonist)、ウロコルチン中和抗体を実験計画に従って中枢及び末梢に投与し、胃十二指腸運動の波形をポリグラフ及びMacLaboに保存し、解析を行った。また、十二指腸の通過時間は5%トイルジンブルー含有ゲルを用いて測定した。

### 【結 果】

空腹期にウロコルチンを脳室内に投与すると、胃十二指腸の空腹期運動は食後期の運動パターンに変わった。食後期に投与すると、運動パターンは変化せず%MI (%motor index) が胃では減少、十二指腸では増加した。静脈内投与でも脳室内投与と同様の変化がみられた。ウロコルチンを投与した時の十二指腸の通過時間は、対照群に比べ有意に低下した。

ウロコルチンの脳室内投与による運動の変化は、迷走神経切除でブロックされたが、静脈内投与による変化は迷走神経切除と交感神経切除のどちらでもブロックされなかった。

$\alpha$ -Helical CRFをウロコルチンと同様の経路で前投与した場合、ウロコルチンの効果は抑制されたが、異なる経路で前投与した場合、ウロコルチンの効果に変化はなかった。

空腹期および食後期にウロコルチン免疫中和実験を行ったところ、胃十二指腸運動に変化は認めなかった。

### 【考 察】

食後期にウロコルチンを投与すると、胃前庭部の%MIの低下が見られたが、これは従来報告されているウロコルチンによる胃排出能の低下と一致する所見である。また、十二指腸の%MIは増

加したが、十二指腸通過時間は有意に低下した。これは十二指腸のnon-propagated contractionの増加と考えられる。

ウロコルチンの中枢性および末梢性投与による胃十二指腸運動に与える効果は、中枢性および末梢性の $\alpha$ -Helical CRFの前投与でブロックされることから、脳内および末梢のCRFレセプターを介する反応と考えられる。

また、ウロコルチンの脳室内投与と迷走神経切除術を組み合わせた実験で、ウロコルチンによる胃十二指腸運動の変化が抑制されたことより、この反応は迷走神経を介した反応と考えられる。

ウロコルチンの中和抗体や $\alpha$ -Helical CRFを空腹期および食後期に中枢性または末梢性に投与しても運動の変化を認めなかったことより、内因性のCRFやウロコルチンは生理的な空腹期および食後期運動の制御には関与しない事がわかった。

#### 【結 論】

ウロコルチンは中枢及び末梢のCRFレセプターに作用して胃十二指腸運動に影響を与えるが、生理的な空腹期および食後期運動の制御には関与しないと考えられる。腹部手術や種々のストレスによってウロコルチンの分泌が亢進した時のみ消化管運動に影響を与えることがわかった。

従来の我々の研究で、脳内ペプチドの中でも強力な摂食亢進作用を有するNPYは、消化管の空腹期運動を誘発し、本研究では、脳内で摂食抑制作用を有するCRFやurocortinは消化管の空腹期運動を抑制することが明かになった。これらの結果より、消化管運動をめぐる脳と腸の機能相関が明らかになり、摂食行動と消化管運動が密接に関連することがわかった。本研究の成果は、脳が原因で起こる消化管機能異常症や腹部手術後の消化管機能低下の病態の解明に大きく貢献するものと考えられる。

### 論文審査の結果の要旨

本研究は、無麻酔ラット上部消化管運動測定系を確立し、新しいbrain-gutpeptideであるurocortinの中枢性及び末梢性の効果について検討したものである。結果は、

- 1) 空腹期にurocortinの脳室内投与すると、胃十二指腸運動は食後期運動パターンに変わった。
- 2) 食後期にurocortinを脳室内投与すると、%MIが胃では減少、十二指腸では増加した。これら中枢性効果は迷走神経を介した作用であることが分かった。
- 3) urocortinの静脈内投与では、脳室内投与と同様の変化が見られた。
- 4) urocortinは、中枢、末梢のCRFレセプターに作用することが分かった。
- 5) 内因性urocortinは、生理的な空腹期食後期運動の制御には関与しなかった。

本論文により、脳内の摂食抑制作用を有するurocortinは空腹期運動を抑制することが明らかになった。これらの結果より、摂食行動と消化管運動が密接に関連することが判明し、脳が原因で起こる消化管運動異常の病態の解明に貢献するものと考え、博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成14年2月28日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け合格と認められたものである。